

Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados

Aldo Bancalari M.¹, Raúl González R.²,
Claudio Vásquez C.¹, Ivonne Pradenas K.³

Resumen

Con el objeto de evaluar la incidencia y los factores asociados a la retinopatía del prematuro (RDP), se estudiaron prospectivamente 248 recién nacidos de pretérmino de muy bajo peso de nacimiento (< 1 500 gramos) ingresados a la UCI Neonatal de Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Se pesquisaron 70 recién nacidos (RN) con algún grado de retinopatía, correspondiendo a una incidencia global de 28,2%. La incidencia fue de 58,8% en los niños con peso de nacimiento inferior a 1 000 g, y de 28,9% en aquellos con peso entre 1 000 g y 1 249 g. El 65,7% (46/70) de los RN presentó una retinopatía en etapa I o II. El promedio de días con oxígeno adicional, en ventilación mecánica, y el número de episodios de hiperoxemia ($\text{PaO}_2 > 80$ mmHg) fue significativamente mayor en los RN con RDP ($p < 0,01$). El porcentaje de episodios de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg), de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), de acidosis ($\text{pH} < 7,25$), de apnea y de sepsis fue significativamente mayor en los RN con RDP ($p < 0,03$). Se concluye que la RDP es una enfermedad multifactorial, siendo por este motivo difícil su prevención. El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización del RN de muy bajo peso es fundamental a fin de detectar posible retinopatía.

(**Palabras clave:** recién nacido, retinopatía del prematuro, presión arterial de oxígeno, presión arterial de anhídrido carbónico.)

Retinopathy of preterm newborn: incidence and associated factors

With the objective of evaluating the incidence and associated factors in retinopathy of preterm newborns (RP), a prospective study of 248 preterm, low birth-weight infants (< 1500 g) who were admitted to the neonatal ITU of the Guillermo Grant Benavente Hospital of Concepción was carried out. 70 newborns with at least some degree of retinopathy were detected for an overall incidence of 28.2%. In babies weighing less than 1000 g the incidence was 58.8% and 28.9% in those weighing between 1000 g and 1249 g. 65.7% (46/70) presented with retinopathy grade I or II. The average number of days of additional oxygen, mechanical ventilation and episodes of hyperoxynaemia ($\text{PaO}_2 > 80$ mmHg) was significantly higher in those with RP ($p < 0.01$). The percentage of episodes of hypoxia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg), hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), acidosis ($\text{pH} < 7.25$), apnoea and sepsis was also significantly higher in the newborn with RP ($p < 0.03$). We conclude that RP is a multifactorial entity and for this reason is difficult to prevent. Routine ophthalmic examination in low birthweight babies is fundamental in order to detect possible retinopathy.

(**Key words:** newborn, retinopathy of prematurity, oxygen arterial pressure, carbonic anhydride arterial pressure.)

1. Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
2. Departamento de Especialidades, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
3. Enfermera Universitaria. Servicio de Oftalmología Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción.

La retinopatía del prematuro (RDP) es una alteración proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina que afecta especialmente al recién nacido (RN) de pretérmino de muy bajo peso (< 1 500 g) y de acuerdo a su severidad puede provocar daño visual severo^{1, 2}.

Terry³ en el año 1942 fue el primero en identificar esta patología, denominándola fibroplasia retrolental. Sin embargo esta denominación involucraba los estados cicatriciales o secuelas de esta patología y no las alteraciones agudas. Por tal motivo, a fines de la década de los años ochenta, a esta alteración retinal se le denominó retinopatía del prematuro que considera todas las formas de presentación de esta, tanto en sus manifestaciones agudas como cicatriciales^{4, 5}. Se han descrito diversos factores que se asociarían con la etiopatogenia de la RDP, destacando entre ellos la oxigenoterapia, desde que Campbell en 1951 la relacionó con esta afección⁶.

La incidencia de la RDP es mayor mientras menor es el peso de nacimiento y la edad gestacional del RN^{2, 7-9}. En los niños con peso de nacimiento menor a 1 500 g la incidencia oscila entre 24 y 50% alcanzando hasta 90% en los neonatos con peso menor a 750 g¹⁰. En los últimos años con el equipamiento cada vez más complejo de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevida de los RN de extremo bajo peso ha aumentado considerablemente, incrementando el número de niños con retinopatía^{2, 8, 11}. Además, se ha hecho énfasis en la evaluación oftalmológica precoz, con lo cual se ha favorecido el diagnóstico de esta alteración¹². En la actualidad es importante la pesquisa de la retinopatía en etapas tempranas, puesto que uno de los grados de severidad (etapa III) ha tenido una evolución muy favorable con el uso de la crioterapia, o la fotocoagulación con láser^{13, 14}.

Según las últimas cifras del Anuario de Demografía del Instituto Nacional de Estadísticas¹⁵, en Chile sobrevivieron 1 359 RN de muy bajo peso durante el año 1998. En nuestro país se desconoce la incidencia de RDP; pero en base a nuestros datos en que los RN de pretérmino con peso inferior a 1 500 g la incidencia global fue de 28%, tendríamos cada año alrededor de 380 niños con algún grado de retinopatía en dicha población¹⁶.

En un estudio recientemente efectuado en algunas escuelas de ciegos en nuestro país se observó un aumento significativo en el porcentaje de niños ciegos debido a retinopatía del prematuro¹⁷.

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia y los posibles factores

asociados involucrados en la etiopatogenia de la retinopatía en recién nacidos de pretérmino de muy bajo peso < 1 500 g.

PACIENTES Y MÉTODO

Se analizaron prospectivamente 248 RN de pretérmino, que sobrevivieron más de un año con peso de nacimiento menor a 1 500 g y con edad gestacional ≤ 32 semanas, ingresados a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción durante un período de 5 años (1 de julio 1988 al 30 de junio 1993). Inicialmente ingresaron al estudio 267 niños al mes de vida, falleciendo 19 antes de cumplir el año de vida; siendo excluidos de la evaluación por no completar el año de vida según protocolo. De los 19 niños fallecidos, 6 lo hicieron en la Unidad de Neonatología antes del alta, debido a sepsis bacteriana en tres casos, enterocolitis necrotizante en dos y uno por displasia broncopulmonar (DBP) complicada por bronconeumonía. Los 13 restantes tenían entre tres y once meses de edad. En diez de ellos la causa de muerte se debió a bronconeumonía, de los cuales 4 eran portadores de DBP grave; 2 por daño neurológico secundario a hidrocefalia posthemorrágica y uno por meningitis bacteriana. Cinco de los 19 fallecidos tenían retinopatía en etapa I o II.

A cada niño independiente de la existencia de alguna patología y/u oxigenoterapia agregada, se le efectuó una exploración oftalmológica al mes de vida, con evaluaciones posteriores cada 15 días en los casos negativos, y semanalmente en aquellos niños con alteración retinal. El examen oftalmológico fue siempre efectuado por un mismo médico oftalmólogo (RGR) con experiencia en patología de retina. La evaluación oftalmológica fue realizada mediante oftalmoscopia binocular indirecta, después de efectuar dilatación pupilar máxima con una solución constituida por ciclogil 1%, midrasil 0,5% y fenilfrina 2,5%, colocando una gota en cada ojo, sesenta y treinta minutos antes de realizar el examen, utilizándose en algunos casos la técnica de depresión escleral. Los antecedentes perinatales: edad gestacional, peso nacimiento, sexo, Apgar, tipo de parto, y postnatales-oxigenoterapia, ventilación mecánica, número de episodios de

hiperoxemia ($\text{PaO}_2 > 80$ mmHg.), de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg), de hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), de acidosis ($\text{pH} < 7,25$); episodios de apnea, transfusiones sanguíneas, enfermedades asociadas, alimentación parenteral, etc., se registraron en un formulario especialmente diseñado para este estudio. La RDP fue diagnosticada cuando el examen oftalmológico de uno o ambos ojos mostraba signos clásicos de compromiso retiniano de acuerdo a la clasificación internacional^{4,5}. La presión arterial de oxígeno (PaO_2) fue medida a intervalos más frecuentes en aquellos pacientes sometidos a elevadas concentraciones de oxígeno (mayor de 50%), y después de treinta minutos de efectuado algún cambio en la concentración de oxígeno inspirado; tratando de mantener siempre la PaO_2 entre 50 y 70 mmHg y la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2) entre 35 y 45 mmHg. En los casos que requirieron elevadas concentraciones de oxígeno se monitorizó en forma continua la saturación de la hemoglobina a través del oxímetro de pulso. Las diferentes etapas de retinopatía se clasificaron de acuerdo a las normas internacionales imperantes desde 1987⁵. La RDP se clasificó en cinco etapas según el siguiente esquema:

Etapas I: Línea de demarcación entre retina avascular y vascular.

Etapas II: Lomo o caballete entre retina avascular y vascular.

Etapas III: Lomo con proliferación fibrovascular extrarretinal.

Etapas IV: Desprendimiento parcial de la retina extrafoveal o con compromiso foveal

Etapas V: Desprendimiento total de la retina.

El método estadístico utilizado en este estudio fue el test de diferencias de proporciones y el test de diferencias de promedios. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad gestacional y el peso de nacimiento fue significativamente menor en los RN con retinopatía (tabla I). Sin embargo el número de niños con puntuación de Apgar ≤ 6 al primer y quinto minuto de vida y el porcentaje de partos vaginales, fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los RN con retinopatía, respecto de los sin retinopatía (tabla 1).

De 248 niños estudiados se pesquisaron 70 RN con algún grado de retinopatía determinando una incidencia global de 28,2%. La incidencia de RDP fue inversamente proporcional al peso de nacimiento y edad gestacional de los RN correspondiendo a 77,7% en los niños entre 500 y 749 g; a 52,4% en aquellos con peso entre 750 y 999 g; a 28,9% en los RN entre 1 000 y 1 249 g; y a

Tabla 1

Antecedentes clínicos de 248 recién nacidos pretérmino de muy bajo peso

Antecedentes clínicos	RN sin retinopatía (n: 178)	RN con retinopatía (n: 70)	p
Edad gestacional* (sem)	31,2 \pm 2,5	29,3 \pm 2,4	0,01
Peso de nacimiento* (g)	1 236 \pm 185	1 059 \pm 243	0,01
Sexo masculino (%)	45,3	51,4	ns
Sexo femenino (%)	54,7	48,6	ns
Parto vaginal (%)	41,0	61,2	0,001
Parto cesárea (%)	59,0	38,8	0,001
Embarazo múltiple (%)	15,7	16,4	ns
Apgar ≤ 6 al 1º min (%)	21,7	38,4	0,001
Apgar ≤ 6 al 5º min (%)	8,2	13,8	0,01

* : promedio y desviación estándar

%: porcentaje

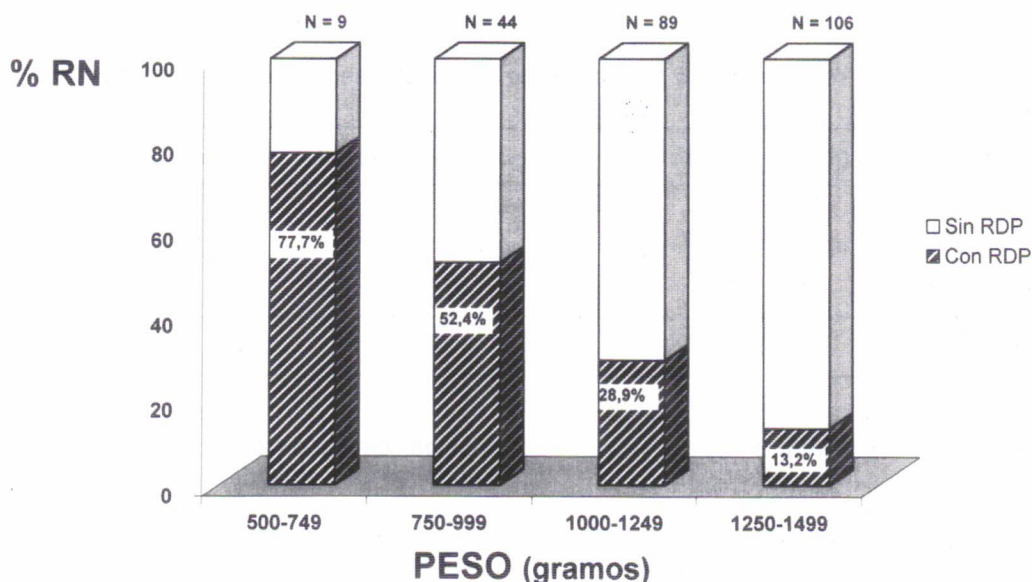


Figura 1: Incidencia de retinopatía del prematuro, según peso de nacimiento.

13,2% en los que presentaron un peso de 1 250 a 1 499 g (figura 1). La incidencia de RDP en los RN de extremo bajo peso (< 1 000 g) fue de 58,8%. Las etapas de la RDP más frecuentemente detectadas fueron la I y II en 46 niños (65,7%), y a continuación las etapas III y IV en 17 niños (24,3%) (tabla 2).

Todos los niños con RDP en etapa I y II evolucionaron hacia la regresión espontánea. Sin embargo, aquellos que progresaron a etapas de mayor severidad (III y/o IV) la regresión fue menor. En 18 de los 70 niños con RDP (25,7%) el compromiso oculo-retinal fue diferente en ambos ojos, observándose alteración unilateral en siete de estos (tabla 3).

En relación a los factores de riesgo analizados entre los RN con y sin RDP, observamos que en los niños con RDP el promedio de días con oxígeno adicional, ventilación mecánica, y el número de episodios de hiperoxemia ($\text{PaO}_2 > 80$ mmHg) en los RN con retinopatía fue significativamente mayor ($p < 0,02$), que el grupo de niños sin retinopatía (tabla 4). Paralelamente se determinó un porcentaje significativamente mayor ($p < 0,01$) de episodios de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg), hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg), acidosis ($\text{pH} < 7,25$), episodios de apnea y de sepsis en los niños con RDP versus el grupo sin esta alteración (tabla 4).

En la tabla 5 se visualizan los factores de riesgo que no se asociaron con retinopatía.

DISCUSIÓN

En los últimos 10 a 15 años debido al mejor y más sofisticado equipamiento de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevivencia de los niños con peso de nacimiento menor a 1 500 g y especialmente aquellos con peso menor a 1 000 g ha aumentado en forma notoria^{2, 8, 11}. Esta mayor sobrevivencia junto a una evaluación oftalmológica cada vez más frecuente ha significado un incremento en la incidencia de la RDP^{7, 8, 11, 12}. En el presente estudio la incidencia de RDP observada fue levemente más baja que la publicada por otros autores^{7, 9, 10, 11}. Este hecho en parte puede haberse debido a la falta de detección de algunos niños que habrían desarrollado retinopatía en etapa I, con regresión espontánea precoz, durante el período comprendido entre dos evaluaciones oftalmológicas^{1, 12} y también al hecho de no utilizarse rutinariamente la depresión escleral como recurso auxiliar del examen oftalmológico¹⁸. Por otro lado la población estudiada en su mayor parte (79,4%) estuvo constituida por RN con peso superior a 1 000 g en que la incidencia de RDP es menor^{8, 9, 10, 19}.

Las etapas de RDP más frecuentemente observadas en el presente estudio correspondieron a la I y II, situación similar a la descrita en otros seguimientos^{7, 8, 12}.

Tabla 2

Número de recién nacidos por etapas de retinopatía según peso de nacimiento

Peso de nacimiento (g)	Etapas I	Etapas II	Etapas III	Etapas IV	Etapas V
500 - 749	0	1	0	1	1
750 - 999	12	8	2	2	3
1 000 - 1 249	12	2	5	1	2
1 250 - 1 499	4	7	4	2	1
Total	28	18	11	6	7

Tabla 3

Compromiso oculo-retinal
asimétrico en 18 recién nacidos de
pretérmino de muy bajo peso con retinopatía

Nº RN	Ojo derecho	Ojo izquierdo
1	Etapas I	Normal
2	Etapas I	Normal
3	Etapas I	Normal
4	Normal	Etapas II
5	Normal	Etapas II
6	Etapas III	Etapas III +
7	Etapas III	Etapas III +
8	Etapas III+	Etapas IV
9	Etapas III	Etapas II
10	Etapas IV	Etapas III
11	Etapas II	Etapas I
12	Etapas I	Normal
13	Etapas +	Etapas III +
14	Etapas I	Etapas II
15	Etapas II	Etapas III +
16	Etapas I	Normal
17	Etapas V	Etapas III +
18	Etapas IV	Etapas IV

En los pacientes que desarrollaron RDP en el 25,7% (18/70) el compromiso retinal fue diferente en ambos ojos, destacando que en siete de ellos solo se afectó un globo ocular^{7, 20}. Este hecho demuestra la complejidad de esta afección en que se han involucrado diversos factores de riesgo, pero cuya exacta causa aun se desconoce, siendo por tal motivo difícil su prevención.

De los factores de riesgo que se han asociado en la etiopatogenia de la RDP, la oxigenoterapia ha sido considerada como la

principal causa de esta afección permaneciendo en la actualidad su importancia^{6,21}. En nuestro estudio encontramos que los RN que presentaron retinopatía estuvieron un mayor número de días con oxígeno adicional y en ventilación mecánica a diferencia de aquellos niños que no la presentaron. Este hallazgo está de acuerdo con lo reportado por Gunn⁹ y Darlow²² quienes encontraron asociación entre RDP y duración de la oxigenoterapia y de la ventilación mecánica, respectivamente. Coincidentemente en el estudio colaborativo de Kinsey²³, también se documentó asociación entre la duración de la oxigenoterapia y la presencia de retinopatía. Sin embargo otros autores como Shohat¹⁹ y Gallo²⁴ no encontraron asociación entre RDP y duración de la oxigenoterapia. Paralelamente al evaluar a través de los gases arteriales, observamos que el número de episodios de hiperoxemia ($PaO_2 > 80$ mmHg) fue significativamente mayor en los niños que desarrollaron retinopatía, hecho que también ha sido demostrado por otros autores^{9, 19, 25}. Definimos como hiperoxemia un valor de PaO_2 superior o igual a 80 mmhg por tratarse de RN de pretérmino de muy bajo peso de nacimiento, cuya oxemia normal oscila entre 60 y 70 mmHg debido a la formación incompleta de unidades alveolares y a los cortocircuitos intrapulmonares que determinan una diferencia alveolo-arterial de oxígeno aumentada²⁶.

Cabe hacer notar que tres pacientes que desarrollaron retinopatía no recibieron oxígeno adicional durante toda su hospitalización, situación que ha sido descrita anteriormente^{19, 27}; hecho que sugiere la participación de otros factores, además del oxígeno, que estarían relacionados con el origen de la retinopatía.

Tabla 4
Factores asociados a retinopatía del prematuro

Factores asociados	RN sin retinopatía (n: 178)	RN con retinopatía (n:70)	p
Días con oxígeno adicional*	11,5 ±10,4	29,8 ± 28,1	0,01
Días de ventilación mecánica*	10,5 ±10,1	22,4 ± 21,9	0,01
Nº episodios hiperoxemia* (PaO ₂ > 80 mmHg)	5,1 ± 3,4	8,2 ± 6,0	0,02
RN con hipoxemia (PaO ₂ < 50 mmHg) (%)	23,4	63,6	0,03
RN con hipercapnia (PaCO ₂ > 50 mmHg) (%)	15,2	53,7	0,01
RN con acidosis (pH < 7,25) (%)	34,2	84,2	0,01
RN con apnea (%)	33,8	72,9	0,01
RN con sepsis (%)	31,8	54,3	0,05

*: Promedio y desviación estándar
% : Porcentaje

Tabla 5
Factores no asociados a retinopatía del prematuro

Factores asociados	RN sin retinopatía (n: 178)	RN con retinopatía (n: 70)	p
RN con síndrome dificultad respiratoria	87,3	95,7	ns
RN transfundidos con glóbulos rojos	64,2	75,3	ns
RN requirieron nutrición parenteral	64,2	76,2	ns
RN requirieron fototerapia	83,4	87,2	ns

De los otros factores de riesgo analizados en los niños que desarrollaron RDP se determinó un mayor porcentaje de hipoxemia y de apnea. Ambos hechos condicionan un estado de hipoxia durante el cual se acumularían radicales libres que son potencialmente tóxicos y que actuarían en el tejido retinal una vez reinstaurada la oxigenación y la reperusión²⁸. La relación entre episodios recurrentes de apnea y retinopatía ha sido reportado por diferentes investigadores^{9, 29}. Por otra parte la acción de la hipercapnea en el posible desarrollo de la retinopatía del prematuro se debería a un efecto vasodilatador sobre los vasos retinianos, permitiendo la exposición de la retina a la acción del oxígeno³⁰. Paralelamente la acidosis⁷ tendría un rol aun no bien establecido en la regulación del flujo sanguíneo retinal, afectando de esta forma la retina inmadura y se-

cundariamente favoreciendo el desarrollo de retinopatía¹⁹. Recientemente en animales de experimentación se demostró que la acidosis metabólica por sí sola, determinó una marcada neovascularización semejante a la descrita en la RDP³¹. En nuestra experiencia la acidosis también fue considerada como uno de los principales factores asociados a la RDP. Similar a lo descrito por otros autores^{9, 19}, también encontramos que los RN con RDP presentaron un porcentaje mayor de sepsis en relación al grupo sin esta afección. La sepsis al ser una infección generalizada favorece los episodios de hipoxemia y acidosis, los cuales permiten la acumulación de radicales libres que actuarían durante la fase de repercusión produciendo mayor injuria²⁸. Además, la liberación de endotoxina por los gérmenes pueden tener un efecto

nocivo en el desarrollo de la retina inmadura⁹. Recientemente se ha asociado la sepsis por *Candida* con un aumento de la severidad de la RDP³².

Al igual que en nuestro estudio, diversos autores^{7, 9, 19, 24} han descrito múltiples factores que se han asociado con la etiopatogenia de la RDP; sin embargo, los indicadores de riesgo de mayor importancia, sin considerar el menor peso de nacimiento y edad gestacional, serían una hospitalización prolongada con numerosas complicaciones que requieren en muchas oportunidades un tratamiento complejo²¹.

Actualmente con el aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos de extremo bajo peso de nacimiento (< de 1 000 g)^{2, 8}, que corresponde al grupo de niños con mayor riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro, resulta fundamental e indispensable el examen oftalmológico de rutina en estos pacientes durante su hospitalización y al momento del alta, puesto que la detección de una retinopatía en etapas tempranas (I o II) permite un adecuado seguimiento, y a la vez pesquisar en algunos casos su progresión a etapas más severas (III o III plus), en las cuales se puede aplicar un tratamiento precoz y efectivo como es la crioterapia o la fotocoagulación con láser^{13, 14}.

En conclusión podemos señalar que la RDP es una enfermedad multifactorial, siendo, por este motivo, difícil su prevención. Lo más importante sería evitar el parto prematuro; sin embargo, de no ser posible esto, hay que tratar de controlar y minimizar los posibles factores de riesgo asociado a retinopatía. El examen oftalmológico de rutina durante la hospitalización y al alta en todo RN de muy bajo, es fundamental a fin de detectar una probable retinopatía.

Se podría especular que el uso de esteroides prenatales en madres con síntomas de parto prematuro, la administración profiláctica de surfactante, y el monitoreo continuo de la oxigenoterapia podrían disminuir la incidencia de retinopatía especialmente en aquellos RN de extremo bajo peso, aunque es improbable que se pueda evitar completamente.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Sra. Gioconda Boggiano Z., Profesora de Salud Pública y Bioesta-

dística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción por el análisis estadístico efectuado de la presente investigación.

REFERENCIAS

1. Flynn JT, O'Grady GE, Herrera J, Jusliner BJ, Cantolina S, Milain W: Retrolental fibroplasia I. Clinical observations. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 217-23.
2. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, et al: Retinopathy of prematurity induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990; 86: 405-12.
3. Terry TL: Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 203-4.
4. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: The international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-4.
5. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: An international classification of retinopathy of prematurity II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 906-12.
6. Campbell K: Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: A clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48-50.
7. Prendiville A, and Schulenburg WE: Clinical factors associated with retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child* 1988; 63: 522-7.
8. Valentine PH, Jackson JC, Katina RE., Woodrum DE: Increased survival of low birth weight infant: impact in the incidence of retinopathy of low prematurity. *Pediatrics* 1989; 84: 442-5.
9. Gunn TR, Easdown J, Outerbridge EW, Aranda VJ: Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 1096-100.
10. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-33.
11. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A: Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet* 1997; 350: 12-4.
12. Bancalari E, Flynn J, Goldberg RN, et al: Influence of transcutaneous oxygen monitoring on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1987; 79: 663-9.
13. Cryotherapy for ROP cooperativa Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
14. Landers M, Toth C, Semple C, Morse M: Treatment of retinopathy of prematurity with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 44-47.
15. Anuario de Demografía Instituto Nacional de Estadísticas. 1998: 113.
16. Bancalari A: Retinopatía del prematuro. En: Rizzardini M, En: *Pediatría*. Ed., Mediterráneo, Santiago, 1999; 260-3.
17. Gilbert C, Canovas R, Kocksch R, Foster A: Causes of blindness and severe visual impairment in children in Chile. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 334-43.
18. Schulenburg WE, Prendiville A, and Ohr R: Natural history of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 837-43.

19. Shohat M, Reisner SH, Krikler R, et al: Retinopathy of prematurity incidence and risk factors. *Pediatrics* 1983; 72: 159-63.
20. O'Grady G, Flynn J, Herrera J: The clinical course of retrolental fibroplasia in premature infants. *South Med J* 1972; 65: 655-8.
21. Phelps DL: Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 705-14.
22. Darlow BA: Incidence of retinopathy of prematurity in New Zealand. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1083-6.
23. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al: PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: A report of cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60: 655-68.
24. Gallo JE, Jacobson L, Broberger U: Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 1993; 82: 829-34.
25. Bancalari A, González R, Vásquez C, Bello P, Carrasco F, Pradenas I: Rango de tensión de oxígeno y anhídrido carbónico y su relación con la retinopatía del prematuro. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 51A.
26. Bancalari A, Bancalari E: Fisiología respiratoria del recién nacido. En: Sola A, Urman J. En: *Cuidados Intensivos Neonatales*, Buenos Aires: Ed. Científica Interamericana S.A. 1988; 52-8.
27. Lucey JL, Dangman B: A re-examination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics* 1984; 73: 82-96.
28. Mc Cord JM: Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N England J Med* 1985; 312: 159-63.
29. Kingham JD: Acute retrolental fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 39-47.
30. Bauer CR, Widmayer SM: A relationship between PaCO₂ and retrolental fibroplasia (RLF). *Pediatr Res* 1981; 15: 649-54.
31. Holmes J, Zhang S, Leske D, Lanier W: Metabolic acidosis induced retinopathy in the neonatal rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 804-9.
32. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins R: Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654-7.

AVISO A LOS AUTORES

Se recuerda a los autores que los trabajos enviados para poder ser considerados deben cumplir con el *Reglamento de Publicaciones* y con las *Instrucciones a los Autores* que se editan en cada número de la Revista.